

## 文 献

- 1) Sinha S, Newsom-Davis J, Mills K, et al. Autoimmune aetiology for acquired neuromyotonia (Isaacs' syndrome) *Lancet*. 1991;338 (8759):75-77.
- 2) Arimura K, Sonoda Y, Watanabe O, et al. Isaacs' syndrome as a potassium channelopathy of the nerve. *Muscle Nerve*. 2002;Suppl 11:S55-S58.
- 3) Newsom-Davis J, Mills KR. Immunological associations of acquired neuromyotonia (Isaacs syndrome). Report of five cases and literature review. *Brain*. 1993;116:453-469.
- 4) Liguori R, Vincent A, Clover L, et al. Morvan's syndrome: peripheral and central nervous system and cardiac involvement with antibodies to voltage-gated potassium channels. *Brain*. 2001;124:2417-2426.
- 5) Vincent A, Buckley C, Schott JM, et al. potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain*. 2004;127:701-712.
- 6) Soeder BM, Gleissner U, Urbach H, et al. Causes, presentation and outcome of lesional adult onset mediotemporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80:894-899.
- 7) Arimura K, Arimura Y, Ng A, et al. The origin of spontaneous discharges in acquired neuromyotonia. A Macro EMG study. *Clin Neurophysiol*. 2005;116:1835-1839.
- 8) Vernino S. Autoimmune and paraneoplastic channelopathies. *Neurotherapeutics*. 2007;4:305-314.
- 9) Tan K, Lennon VA, Klein CJ, et al. Clinical spectrum of voltage-gated potassium channel autoimmunity. *Neurology*. 2008;70:1883-1890.
- 10) Thieben MJ, Lennon VA, Boeve BF, et al. Potentially reversible autoimmune limbic encephalitis with neuronal potassium channel antibody. *Neurology*. 2004;62:1177-1182.
- 11) Hart IK, Waters C, Vincent A, et al. Autoantibodies detected to expressed K<sup>+</sup> channels are implicated in neuromyotonia. *Annals of Neurology*. 1997;41:238-246.
- 12) Kleopa KA, Elman LB, Lang B, et al. neuromyotonia and limbic encephalitis sera target mature Shaker-type K<sup>+</sup> channels: subunit specificity correlates with clinical manifestations. *Brain*. 2006;129:1570-1584.
- 13) Sonoda Y, Arimura K, Kurono A, et al. serum of Isaacs' syndrome suppresses potassium channels in PC-12 cell lines. *Muscle Nerve*. 1996;19:1439-1446.
- 14) Nagado T, Arimura K, Sonoda Y, et al. potassium current suppression in patients with peripheral nerve hyperexcitability. *Brain*. 1999;122:2057-2066.
- 15) Tomimitsu H, Arimura K, Nagado T, et al. mechanism of action of voltage-gated K<sup>+</sup> channel antibodies in acquired neuromyotonia. *Ann Neurol*. 2004;56:440-444.
- 16) Park DC, Murman DL, Perry KD, Bruch LA. An autopsy case of limbic encephalitis with voltage-gated potassium channel antibodies. *Eur J Neurol*. 2007;14:e5-6.
- 17) Jarius S, Hoffmann L, Clover L, et al. CSF findings in patients with voltage gated potassium channel antibody associated limbic encephalitis. *J Neurol Sci*. 2008;268:74-77.
- 18) Jacob S, Irani SR, Rajabally YA, et al. Hypothermia in VGKC antibody-associated limbic encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:202-204.
- 19) Sekiguchi Y, Takahashi H, Mori M, et al. Potassium channel antibody-associated encephalitis with hypothalamic lesions and intestinal pseudo-obstruction. *J Neurol Sci*. 2008;269:176-179.
- 20) Takahashi H, Mori M, Sekiguchi Y, et al. Development of Isaacs' syndrome following complete recovery of voltage-gated potassium channel antibody-associated limbic encephalitis. *J Neurol Sci*. 2008;275:185-187.

## 要 旨

神経筋接合部以外の後天性のチャネル病として、Isaacs症候群における電位依存性カリウムチャネル(VGKC)に対する自己抗体が末梢神経の過剰興奮性を主徴とするIsaacs症候群で陽性であることが報告された。その後抗VGKC抗体は、末梢神経系のみならず中枢神経系の過剰興奮性を示すMorvan症候群、中枢神経系の過剰興奮性を主徴とする辺縁系脳炎や側頭葉てんかんの一部とも関連することが明らかになり、抗VGKC関連症候群の概念が形成され、今なお拡がりつつある。しかし、VGKCそのものは全身の神経系に存在しているにもかかわらず、一部の症例を除いて、なぜ末梢のみあるいは中枢のみの症状を呈するのか、またVGKCの障害機序が末梢、中枢で同一なのかなど不明な点は未だ十分解明されてはいない。

**キーワード:** 抗電位依存性Kチャネル抗体; ニューロミオトニア; Isaacs症候群; Morvan症候群; 辺縁系脳炎; 病態機序

## 症 例

10 年間に 5 回の無菌性髄膜炎を繰り返し発症して Mollaret 髄膜炎と診断した 1 例<sup>\*</sup>

福田和浩 窪田陽介 坂根貞樹  
古川恵三 中嶋秀人<sup>\*\*</sup>

はじめに Mollaret 髄膜炎は、1944 年に Mollaret が最初に報告した再発を繰り返す比較的まれな無菌性髄膜炎であり、反復する発熱や髄膜刺激症状を呈するが後遺症なく回復するため予後良好な疾患とされている<sup>1,2)</sup>。症例の集積に伴い単純ヘルペスウイルス 2 型 (HSV-2) の感染が証明される報告<sup>3-8)</sup>が多くなり、現在では主病因は HSV-2 とされているが、HSV-1 や EBV などのウイルスによる感染や Behçet 病、薬剤誘発性、頭蓋内嚢胞などが病因とされる症例も報告されている。

われわれは、今回の入院を含めて過去 10 年間に 5 回の無菌性髄膜炎を繰り返し発症していずれも後遺症なく経過し、臨床経過より Mollaret 髄膜炎と診断した 1 症例を経験した。若干の文献的考察を加えてここに報告する。

## 症 例

患 者：41 歳、男性。

主 訴：高熱、頭痛。

既往歴・家族歴：特記事項なし。

現病歴：1998 年ごろに高熱と頭痛にて総合病院へ約 1 ヶ月半入院して無菌性髄膜炎 (初回) と診断されたが後遺症なく退院した (詳細不明)。

2003 年 4 月に高熱と頭痛を認めたため某総合病院を受診した。髄液検査にて細胞数 453/mm<sup>3</sup> (リンパ球 400/mm<sup>3</sup>, 多核球 43/mm<sup>3</sup>) と上昇を認

めたが、蛋白・糖は正常であり、髄液細菌培養で菌が検出されないことから無菌性髄膜炎 (2 回目) と診断されて入院した。aciclovir の点滴投与にて症状の改善を認めたため約 2 週間で退院した。髄液の単純ヘルペスウイルス (HSV), 帯状疱疹ヘルペスウイルス (VZV) の抗体価は陰性であった。

2004 年 2 月に高熱と頭痛にて同総合病院を受診した。髄液検査で細胞数 504/mm<sup>3</sup> (リンパ球 469/mm<sup>3</sup>, 多核球 29/mm<sup>3</sup>) と上昇を認めて無菌性髄膜炎の再発 (3 回目) と診断された。入院が困難であり外来で抗生物質の投与を受けたが、aciclovir の投与は受けずに約 4 週間後に症状の改善を認めた。2006 年 7 月にも同様の症状を認め、髄液検査で細胞数 638/mm<sup>3</sup> (リンパ球 417/mm<sup>3</sup>, 多核球 216/mm<sup>3</sup>) の上昇を認めて無菌性髄膜炎の再発 (4 回目) と診断された。このときも入院が困難であり外来で抗生物質のみの投与を受けて 4 週間程度で症状の改善を認めた。

2008 年 10 月上旬より 39℃ 以上の高熱と頭痛、咽頭痛症状が出現したため他病院を受診して抗生物質の点滴加療を受けたが症状は改善せずに経過した。原因不明にて 5 日後に別の総合病院の脳神経外科外来へ紹介されて受診した。外来での髄液検査にて、細胞数 65/mm<sup>3</sup> (リンパ球 1/mm<sup>3</sup>, 多核球 64/mm<sup>3</sup>) と上昇を認めたため無菌性髄膜炎を疑われて入院を勧められたが同意されずに帰宅した。翌日も高熱と強い前頭部頭痛が持続するため当院の夜間救急外来を受診して精査目的で入院となった。

入院時所見：入院時の意識レベルは清明だが、高熱出現時には苦悶の表情であった。体温 39.4

<sup>\*</sup> Recurrent Episodes of Aseptic Meningitis 5 Times Spanning a Period of 10 Years: Mollaret Meningitis: A Case Report. 要旨は第 188 回日本内科学会近畿地方会にて発表した。

<sup>\*\*</sup> K. Fukuda (副部長), Y. Kubota, S. Sakane (副院長), K. Furukawa (副院長): 市立枚方市民病院内科 (〒573-1013 大阪府枚方市禁野本町 2-14-1); H. Nakajima: 清恵会病院内科。

Table 1. 髄液所見の経過

	2003 年 4 月 他病院入院	2004 年 2 月 他病院外来	2006 年 7 月 他病院外来	2008 年 10 月	
				前医外来	入院 13 日後
髄液検査一般					
細胞数 (/mm <sup>3</sup> )	453	504	638	65	25
リンパ球	400	469	417	1	20
多核球	43	29	216	64	5
その他	10	6	5	0	0
蛋白 (mg/dl)	47	37	60	29	29
糖 (mg/dl)	55	53	49	63	59
髄液 HSV 抗体 (CF)				<1	
髄液 VSV 抗体 (CF)				<1	
髄液 HSV-IgM 抗体	陰性				<0.80
髄液 VZV-IgM 抗体	陰性				<0.80
髄液 HSV-DNAPCR					陰性

cerebrospinal fluid findings.

℃, 脈拍数 96 回/min・整, 血圧 126/96 mmHg. 四肢に麻痺はなく, 筋緊張は正常であった. 四肢の深部腱反射は正常であり, 病的反射は認めなかった. 項部硬直を認めた.

検査所見: 血液一般では WBC 5,840/ $\mu$ l (Neut 49.4%, Lym 38.7%), Hb 16.2 g/dl, Plt 34.1 $\times$ 10<sup>4</sup>/ $\mu$ l. 生化学検査で CRP 1.2 mg/dl と軽度の炎症を認めたが, その他の生化学検査・止血凝固機能などで異常は認めなかった. 赤沈値は正常, 血清学的検査でリウマトイド因子, 抗核抗体, 抗好中球細胞質抗体は陰性であり補体系の異常も認めなかった. 血清 ACE は正常であり, CEA や CA19-9 などの腫瘍マーカーも正常範囲内であった.  $\beta$ -D グルカン陰性で, 結核菌培養および QuantiFERON 検査は陰性であった. 血清 HSV-IgM 抗体価は陰性, HSV-IgG 抗体価は陽性で既感染の形式を示していた.

入院直前の前医の髄液検査で細胞数 65/mm<sup>3</sup> (リンパ球 1/mm<sup>3</sup>, 多核球 64/mm<sup>3</sup>) と上昇していたが, 蛋白 29 mg/dl, 糖 63 mg/dl と正常で細菌培養で菌の発育は認めなかった. 髄液 HSV および VZV 抗体価 (いずれも CF 法) は陰性であった. 第 13 病日に当院で施行した髄液検査では, 細胞数 25/mm<sup>3</sup> (リンパ球 20/mm<sup>3</sup>, 多核球 5/mm<sup>3</sup>), 蛋白 29 mg/dl, 糖 59 mg/dl, 細菌培養で菌の発育は認めなかった. 髄液 HSV-DNA の PCR 検査陰

性, IgG Index 0.53 と正常であった. 髄液ウイルス検査では HSV, VZV, CMV, 麻疹の各種 IgM 抗体価および EBV-VCA-IgM は陰性であった. 2003 年に他病院で入院した以降の髄液所見の経過を Table 1 に示す.

画像所見: 脳 CT および脳 MRI 所見 (Fig. 1) では腫瘍・膿瘍・嚢胞などを含めて器質的な異常は認めなかった. 感染源検索で施行した胸部・腹部 CT, 腹部エコー所見で異常は認めなかった.

臨床経過: 無菌性髄膜炎の再発と診断して aciclovir の投与を開始したが, 経過中に肝機能障害が出現して増悪したため第 7 病日に aciclovir は中止した. 第 11 病日まで弛張熱を繰り返した後解熱して頭痛症状は軽減した. 第 13 病日に髄液所見の改善を確認して第 22 病日に後遺症なく退院した.

## 考 察

本症例は今回の入院経過を含めて過去 10 年間に 5 回の髄膜炎を繰り返し発症している. いずれも無菌性であり原因は同定できていないが, 2~4 週間程度の高熱と頭痛の症状が持続したあとで自然寛解して後遺症なく経過している. こうした臨床経過は良性再発性無菌性髄膜炎いわゆる Mol-laret 髄膜炎の診断基準<sup>1,2)</sup>には矛盾しない. Mol-laret 髄膜炎では, 髄膜刺激症状を伴った発熱を繰

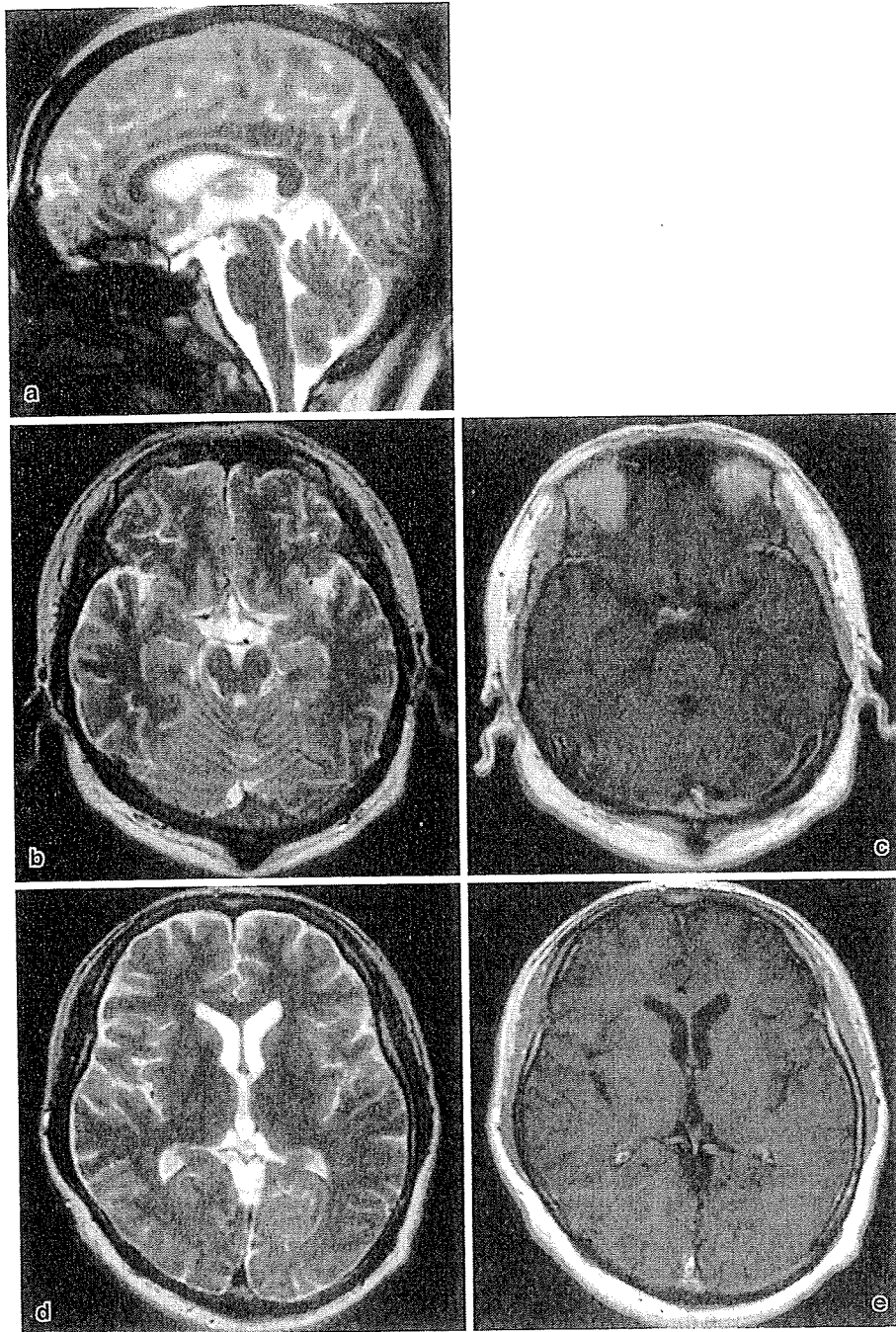


Fig. 1. 脳 MRI

a: 矢状断 T2 強調画像, b, c: 脳槽部 T2 強調および T1 ガドリニウム造影画像, d, e: 脳室部 T2 強調および T1 ガドリニウム造影画像. 腫瘍・膿瘍・嚢胞などを含めて器質的な異常は認めなかった.

り返す発作期とまったく症状を認めない間欠期が認められ、発作期の持続は1日から数週間、間欠期は数日から数年に及ぶとされている。発作の回数は本症例のように数回のものから数十回以上に及ぶものまでさまざまであるとされているが、一般には5~10回程度の再発とされる<sup>5,8)</sup>。髄膜炎の再発期間は数年にわたるが、多くの症例では3~5年で終了する<sup>8)</sup>。髄液中に Mollaret 細胞と呼ばれる特徴的な内皮系細胞が認められることがあるが、壊れやすく発作のきわめて初期のみに観察されるとされ、本症例では認めなかった。

近年、髄液の PCR 検査の普及により再発性髄膜炎の中に HSV-2 DNA が証明された報告<sup>3~8)</sup>が多くなり、良性再発性無菌性髄膜炎として知られていた Mollaret 髄膜炎と HSV の関連が注目されるようになった。現在では Mollaret 髄膜炎の主病因は HSV-2 感染とされている<sup>3,7,8)</sup>。本症例では過去の入院を含めて髄液所見で HSV-IgM 抗体価は陰性であり、今回入院中の髄液 PCR 検査で HSV-2 DNA の存在は証明できていない。HSV 抗体価については、PCR 検査で HSV-2 DNA が証明された症例でも陰性となることが知られており<sup>5,8)</sup>、Mollaret 髄膜炎を診断していくうえでは抗体価のみでなく PCR 検査が不可欠とされている<sup>8)</sup>。ただ、PCR 検査による診断に言及した Mollaret 髄膜炎の既報告例の中には、繰り返す髄膜炎の経過中に当初は陰性であった髄液中 HSV-2 DNA が証明された症例<sup>3,6)</sup>や、発症早期にのみ髄液中 HSV-2 DNA が証明されていて測定時期によっては陰性になる症例<sup>4)</sup>が報告されている。このため本症例では PCR 検査の提出時期の問題点が残る、今回の検査所見のみで HSV-2 感染の否定は困難である。

Mollaret 髄膜炎では数回の再発後に経過観察のみで自然寛解することがあるため確立された治療法はないとされている<sup>7)</sup>。本症例では HSV の感染は証明されていないが、臨床所見および過去の治療歴を考慮して入院時より aciclovir の点滴投与を開始した。肝障害が出現したため中断となったが、過去の臨床経過と比べると aciclovir の点滴投与がなされている中で発作期間は2週間程度で

寛解にいたっており、aciclovir により病脳期間が短縮された可能性がある。ただ、本症例は原因が確定していないため今後も再発を繰り返す可能性が危惧されるが、現時点では再発予防のための適切な治療が見出せていない課題が残る。

**おわりに** Mollaret 髄膜炎症例の多くで病因が HSV-2 感染であると判明した近況において“再発性ヘルペス性髄膜炎”と“良性再発性無菌性髄膜炎(Mollaret 髄膜炎)”が同一の病態なのか区別するべきなのかは明確にされていない。この点について Tyler<sup>9)</sup>は、HSV が原因の場合の再発性髄膜炎を“再発性ヘルペス性髄膜炎”とし、原因不明の場合の再発性髄膜炎に“Mollaret 髄膜炎”の用語を用いるべきであるとしている。現時点で HSV-2 感染が証明されていない本症例は、Tyler の解釈に従えば Mollaret 髄膜炎の診断でよいと考えられた。

## 文 献

- 1) Mollaret P : La méningite endothélio-leucocytaire multirécurrenente bénigne. syndrome nouveau ou maladie nouvelle? Rev Neurol 76 : 57, 1944
- 2) Bruyn GW et al : Mollaret's meningitis : differential diagnosis and diagnostic pitfall. Neurology 12 : 745, 1962
- 3) Picard FJ et al : Mollaret's meningitis associated with herpes simplex type 2 infection. Neurology 43 : 1722, 1993
- 4) Monteyne P et al : Recurrent meningitis and encephalitis associated with herpes simplex virus type 2 : demonstration by polymerase chain reaction. Eur Neurol 36 : 176, 1996
- 5) Kojima Y et al : Recurrent herpes simplex virus type 2 meningitis : a case report of Mollaret's meningitis. Jpn J Infect Dis 55 : 85, 2002
- 6) 甲平一郎, 二宮庸太郎 : 髄液に単純ヘルペス 2 型 DNA が証明された背部痛をともなう再発性無菌性髄膜炎(Mollaret 髄膜炎)の1例. 臨床神経 42 : 24, 2002
- 7) 中嶋秀人 : HSV2 型脊髄炎・髄膜炎. ヘルペス脳炎 : 診療ガイドラインに基づく診断基準と治療方針, 日本神経感染症学会(編), p93, 2007
- 8) 瀬川文徳 : ウイルス感染症(3) Mollaret 髄膜炎. Brain Medical 19 : 224, 2007
- 9) Tyler KL : Herpes simplex virus infection of the central nervous system : encephalitis and meningitis, including Mollaret's. Herpes 11[Suppl 12] : 57 A, 2004

## BRIEF CLINICAL NOTES

声帯麻痺による嗄声で発症した  
筋萎縮性側索硬化症の1例\*玉井孝司\*\* 中嶋秀人\*\* 宇野田喜一\*\*  
伊藤巧\*\* 北岡治子\*\***Key Words** : hoarseness, vocal cord paralysis, amyotrophic lateral sclerosis (ALS)

筋萎縮性側索硬化症(ALS)は上位および下位運動ニューロンの変性をきたす進行性疾患であり、延髄障害の強い球麻痺型では初期から舌の萎縮や麻痺、軟口蓋と咽頭の運動障害が起こり嚥下障害、構音障害を呈するが、声帯運動の障害についてはあまり知られておらず、その記述は少ない。われわれは、嗄声を初発症状とし球麻痺が増悪し、窒息から心肺停止をきたして救急搬送された後に診断がついたALSの1例を経験した。本例では両側声帯麻痺で発症し、その原因となる第X脳神経核の障害が病初期から際立っていたことが特徴的であった。

## 症 例

患者：69歳，男性。

主訴：嗄声。

家族歴：特記事項はない。

既往歴：糖尿病と高血圧で、近医で投薬加療中であった。

現病歴：2007年8月に嗄声を自覚。その後、徐々に増悪し、10月には嗄声の悪化のために発語が不明瞭になり、11月上旬には嚥下障害を自覚するようになったが、四肢筋力の異常は自覚

しなかった。11月中旬、自宅自室で心肺停止状態で倒れているのを発見され当院に救急搬送された。当院搬送時、意識レベルJCS300、心肺蘇生で心拍動は再開し、血圧100/52mmHg、脈拍104/分に回復した。対光反射は正常で瞳孔不同なく、心音呼吸音に異常を認めなかったが、自発呼吸が弱いため気管内挿管し人工呼吸器管理を行って搬送当日には意識は回復した。血液検査、心電図、胸部X線、胸部CT、頭部MRIに明らかな異常所見がなく、入院第4病日に意識清明で全身状態が安定しているのを確認して気管内挿管チューブを抜管した。しかし、抜管20分後に呼吸減弱し意識レベルが低下したため、再度気管内挿管を行って入院第7病日に気管切開術を施行した。

神経学的所見(気管切開術施行後)：意識清明。眼球運動は正常で、顔面表情筋運動も正常であったが、軟口蓋挙上は左側でやや不良で咽頭反射は消失していた。舌萎縮なく舌運動の制限も認めなかったが、舌に筋線維束攣縮を認めた。四肢の筋緊張は正常。右母指球筋と骨間筋に筋萎縮を認め、握力は右5kg、左14kg、徒手筋力テストでは、頸部4、上肢右4-左4と右側優位に上

\* Amyotrophic lateral sclerosis presenting with hoarseness due to vocal cord paralysis as an initial manifestation. A case report. (Accepted February 16, 2009).

\*\* Koji TAMAI, M.D., Hideto NAKAJIMA, M.D., Kiichi UNODA, M.D., Takumi ITO, M.D. & Haruko KITAOKA, M.D.: 清恵会病院内科(〒590-0024 大阪府堺市堺区向陵中町4-2-10); Department of Internal Medicine, Seikeikai Hospital, Sakai, Osaka 590-0024, Japan.

表 1 嚔声を初発症状とするALS症例

報告書	年齢/性	家族性	SOD遺伝子点変異	他の神経症状
Tanら(2004) <sup>1)</sup>	57/男	あり	Asp101Tyr	3カ月後：嚔下障害, 7カ月後：四肢筋力低下
Fukaeら(2005) <sup>2)</sup>	43/女	あり	Iso149Thr	12カ月後：嚔下障害
杉浦ら(2007) <sup>3)</sup>	53/女	あり	記載なし	1年後：嚔下障害, 上肢筋力低下
本例	69/男	なし		3カ月後：嚔下障害, 上肢筋力低下

肢の筋力低下を認めたが、下肢には筋力低下を認めなかった。深部腱反射は四肢とも亢進していたが、Babinski反射は陰性で、感覚系と協調運動系に異常なく、歩行は介助なしで可能であった。

検査所見：一般血液所見では、白血球12,500/mm<sup>3</sup>, CRP 2.5mg/dlに上昇し、HbA1cは6.8%と高値であったが、その他の血液生化学所見と髄液所見には異常なく、胸部X線、胸部CT、心臓超音波検査にも異常を認めなかった。頭部MRI検査では、側脳室周囲の深部白質に軽度の虚血性変化を認めたが、脳幹と小脳には異常を認めなかった。両側の正中神経、尺骨神経、脛骨神経、腓腹神経の神経伝導速度検査では、運動神経、感覚神経とも伝導速度は正常範囲で伝導ブロックを示唆する所見も認めなかった。針筋電図検査では、下肢筋には明らかな異常を認めなかったが、舌と右上腕二頭筋に脱神経電位を認め、胸鎖乳突筋、右上腕二頭筋に振幅2mVの多相性の電位を認め、干渉波は減少し神経原性変化を認めた。喉頭内視鏡を施行したところ、両側声帯は内転、外転ともにできず固定状態で、声帯の周囲には多量の唾液貯留が認められ、両側の声帯麻痺と診断された。

臨床経過：臨床症状と検査所見から孤発性ALSと診断。本例は嚔声を初発症状とし、球麻痺が増悪して誤嚥による窒息のために心肺停止をきたし救急搬送後に確定診断がなされた。本例では声帯の内転外転障害が確認され声帯麻痺で発症したと考えられたが、声帯に比べて舌や口唇の運動障害が軽微であることが特徴的であった。入院第7病日に気管切開術を施行し、入院当初は少量の経口摂取をしていたものの嚔下障害の進行のため胃瘻造設術を施行。誤嚥が容易に起こるため気管切開・カニューレ使用を継続したが、呼吸筋筋力は比較的保たれ夜間のみ人工呼

吸器装着を行い療養目的で転院した。

## 考 察

ALSの球麻痺進行の過程は最初に口腔期障害、すなわち舌の萎縮と運動障害による食塊の口腔内保持能や送り込みの低下が生じて、進行するこの口腔期障害の増強に咽頭期の障害が加わり、喉頭挙上障害や軟口蓋の挙上障害、咽頭収縮力低下により嚔下圧が低下し誤嚥を生ずようになるのが一般的とされる。本例では入院時に喉頭内視鏡検査で両側声帯が内転・外転ともできず完全声帯麻痺の状態であり、咽頭反射が消失して軟口蓋挙上も障害されていたが、舌の萎縮と運動障害はほとんど認めないことが特徴的であった。これまで声帯麻痺が明記され嚔声が初発症状とするALSの報告は3例あり<sup>1)~3)</sup>、いずれも家族性のALSである(表1)。そのうちTanら<sup>1)</sup>の報告例では、剖検により脊髓全体の前角細胞の脱落に加え、とくに延髄の第X脳神経核・疑核の高度の脱落と消失が示され、本例においても剖検例と同様の脳幹運動神経核における病変部の局在があったと推測される。本例は孤発性ALSであるが、家族性、孤発性にかかわらず嚔声は球麻痺型ALSの初発症状の一つとして留意する必要があると考えられた。

声帯の運動にかかわる内咽頭筋は、輪状甲状筋、披裂間筋、後輪状披裂筋の3筋で構成され、それぞれ声帯緊張、声帯内転、声帯外転にかかわっている。ALSにおける内咽頭筋障害において磯崎ら<sup>4)</sup>は、ALS10例の剖検により8例で内・外転筋を含めた3筋すべてに、また、残り2例では外転筋である後筋優位に神経原性変化を認めたことを報告しており、症例間に障害の程度に差があるものの声帯運動障害は必発である。しかし、同じ運動ニューロン病である球脊髄性筋萎縮症では球麻痺症状が顕著であるにもかかわらず



らず、喉頭内視鏡により声帯麻痺を認めることは少ないとも報告されており<sup>5)</sup>、ALSにおいても病期によって舌萎縮や舌運動障害など外観の所見と声帯麻痺の程度は解離する場合もあると考えられる。

ALSの死因は呼吸不全と肺炎を主とする感染症が大半を占めるが、国立病院機構内11施設の調査によりALS患者144例中21例(14.6%)に突然死が認められ、その原因は、痰詰まり9例、原因不明の心停止9例、肺梗塞の疑い2例、気管内出血1例と報告され<sup>6)</sup>、原因不明の心停止9例のうち人工呼吸器を装着していた5例では自律神経障害、sympathetic hyperactivityの関与<sup>7)</sup>も推測されている。このようにALSにおける突然死の頻度は高く、原因不明とされる症例には本例のような声帯麻痺に伴った突発性の誤嚥、窒息による症例も含まれると思われる。ALSにおいて急な窒息や突然死を想定する上で、声帯麻痺は患者の外観上の球症状の程度にかかわらず注意して確認すべき所見と考えられる。

### ま と め

本例は嗄声が初発症状であり、初期から声帯麻痺を呈したことが特徴的であり、原因不明の声帯麻痺には筋萎縮性側索硬化症も考慮する必要があると考えられた。

### 文 献

- 1) Tan CF, Piao YS, Hayashi S, et al. Familial amyotrophic lateral sclerosis with bulbar onset and a novel Asp101Tyr Cu/Zn superoxide dismutase gene mutation. *Acta Neuropathol* 2004 ; 108 : 332-6.
- 2) Fukae J, Kubo S, Hattori N, et al. Hoarseness due to bilateral vocal cord paralysis as an initial manifestation of familial amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* 2005 ; 6 : 122-4.
- 3) 杉浦 明, 寺田達弘, 山崎公也, ほか. 病初期から声帯麻痺を呈した家族性筋萎縮性側索硬化症の1例[会]. *臨床神経* 2007 ; 47 : 612.
- 4) 滝山嘉久, 沢田幹雄, 中野今治. 運動ニューロン疾患の特異な症候 球脊髄性筋萎縮症と声帯麻痺. *神経内科* 2003 ; 58 : 442-6.
- 5) 磯崎英治, 林 理之, 林田哲郎, ほか. 神経変性

疾患における内喉頭筋病変 声帯麻痺との関連において. *臨床神経* 1998 ; 38 : 711-8.

- 6) 田中正美. 筋萎縮性側索硬化症の死因—国立病院機構内での検討—. *神経内科* 2005 ; 63 : 170-4.
- 7) 清水俊夫. 筋萎縮性側索硬化症の自律神経機能異常 筋萎縮性側索硬化症における自律神経異常—人工呼吸器下患者における経験—. *自律神経* 2005 ; 42 : 60-5.

### <Abstract>

#### **Amyotrophic lateral sclerosis presenting with hoarseness due to vocal cord paralysis as an initial manifestation. A case report.**

by

Koji TAMAI, M.D., Hideto NAKAJIMA, M.D.,

Kiichi UNODA, M.D., Takumi ITO, M.D.

& Haruko KITAOKA, M.D.

from

Department of Internal Medicine, Seikeikai Hospital,  
Sakai, Osaka 590-0024, Japan.

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is the most common neurodegenerative disease of the motor system. Although bulbar symptoms such as dysphagia and dysarthria are frequent features of this disease, vocal cord paralysis has been observed rarely. We report a 69-year-old man with sporadic ALS who presented with hoarseness due to vocal cord paralysis as an initial symptom. After his awareness of the hoarseness, he developed difficulty swallowing and neurogenic muscle atrophy in the upper limbs. Three months later, he was admitted to our hospital because of asphyxia and needed a tracheotomy for the prevention of aspiration. Neurological examinations revealed no muscle weakness or atrophy in his tongue. However, electromyography showed chronic neurogenic changes with denervation potentials in the tongue and upper limbs, and laryngoscopy revealed bilateral vocal cord paralysis and a pool of saliva around the vocal cord. This patient was characterized by hoarseness due to vocal cord paralysis as the initial manifestation. Bilateral vocal cord paralysis is an important factor determining the prognosis.

## &lt;症例報告&gt;

# 中大脳動脈領域の一過性脳虚血発作で発症した 鎖骨下動脈盗血症候群の1例

宇野田喜一<sup>1)</sup> 中嶋 秀人<sup>1)</sup> 伊藤 巧<sup>1)</sup>  
宮本 和典<sup>2)</sup> 奥村 嘉也<sup>2)</sup> 高山 勝年<sup>3)</sup>

**要旨：**症例は57歳男性。一過性の構音障害と右半身の運動感覚障害の精査目的で入院となった。身体所見では左上肢の血圧126/72mmHg、右上肢70/52mmHgと左右差を認め、右橈骨動脈の拍動を触知できず、右鎖骨上窩に血管雑音を聴取した。頸部血管超音波検査にて右椎骨動脈の逆流を認め、血管撮影では腕頭動脈に90%の狭窄と左椎骨動脈から右椎骨動脈への鎖骨下動脈盗血現象を認めた。また左内頸動脈サイフォンC2部の70%狭窄と左中大脳動脈後半部領域の血流低下が存在し、これらの領域へは左後大脳動脈から側副血行による灌流が認められた。以上の脳循環状態から腕頭動脈狭窄部に対し血管内治療（経皮的血管形成術、ステント留置術）を実施したところ、その後は一過性脳虚血発作が消失した。本例では腕頭動脈狭窄に起因する鎖骨下動脈盗血現象が後大脳動脈から側副血行で補われていた左中大脳動脈後半部領域の血流低下を助長し、一過性脳虚血発作の原因になったと考えられた。

**Key words:** subclavian steal syndrome, subclavian steal phenomenon, brachiocephalic artery stenosis, internal carotid artery stenosis, transient ischemic attack  
(脳卒中 31:163—167, 2009)

## はじめに

鎖骨下動脈盗血症候群(subclavian steal syndrome: SSS)は鎖骨下動脈あるいは腕頭動脈の高度狭窄・閉塞により脳循環障害を来す疾患であり、椎骨・脳底動脈系の虚血によるめまいや失神が一般的な症状である<sup>1)</sup>。今回われわれは一過性の構音障害、右上下肢運動感覚障害という左大脳半球由来の虚血症状を呈した特異なSSSの1例を経験した。本例では腕頭動脈狭窄に起因する鎖骨下動脈盗血現象(subclavian steal phenomenon: SSP)とともに左内頸動脈系の脳循環異常を認めたが、SSPを改善させることで良好な結果を得ることが出来たので、その詳細を報告するとともに、本例における左大脳半球の一過性脳虚血発作(TIA)発

生機序について考察する。

## 症 例

患者：57歳、男性。

主訴：右上下肢しびれ感、脱力、構音障害。

家族歴：特記事項はない。

既往歴：特記事項はないが、1日40～60本、約30年間の喫煙歴があった。

現病歴：2007年2月中旬、ベンチに座って喫煙していたときに右上下肢しびれと脱力が出現したが、約5分で自然に回復した。3月中旬の午前6時ごろ、起床時洗面中に同様の右上下肢しびれと脱力を自覚。同時に呂律が回りにくくなったが約15分で回復した。同日当院受診しTIAの診断で精査加療のため入院となった。

入院時現症：血圧は左上肢で129/76mmHg、右上肢74/62mmHgで左右差を認め、右橈骨動脈は触知できず、また右鎖骨上窩に血管雑音を聴取した。胸腹部所見に異常なく、神経学的にも異常所見を認めなかった。

検査所見：一般血液所見では総コレステロール232

<sup>1)</sup>清恵会病院内科

<sup>2)</sup>同 脳神経外科

<sup>3)</sup>医真会八尾総合病院脳血管内治療科

(2008年9月24日受付、2009年1月19日受理)

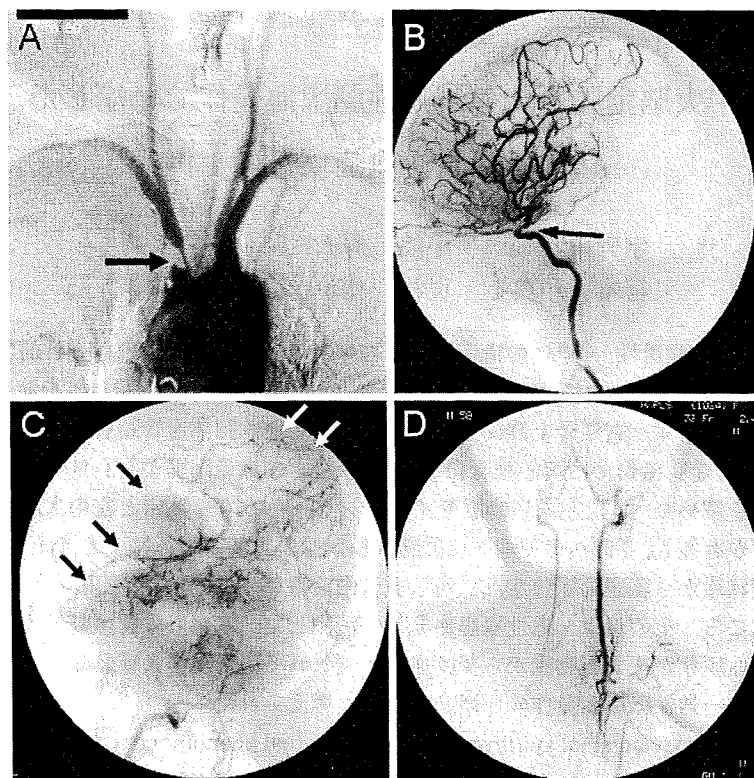


図1 脳血管造影写真

A. 大動脈弓造影：腕頭動脈起始部に90%狭窄を認める（矢印）。B. 左内頸動脈造影（側面像）左内頸動脈C2部に70%狭窄を認め（矢印）、左中大脳動脈後半部末梢枝（中心動脈末梢部、頭頂、角回、後側頭の各動脈）領域が描出されない。C. 左椎骨動脈造影（頭蓋内側面像、動脈相最後期）：左中大脳動脈後半部領域が後大脳動脈から側副血行により描出される（矢印）。D. 左椎骨動脈造影（頸部正面像）：左椎骨動脈から逆行性に右椎骨動脈が描出される。

mg/dl, LDL コレステロール 156mg/dl, 中性脂肪 205 mg/dl と上昇し HDL コレステロールは 35mg/dl と低下していたが、炎症反応、血清梅毒反応、抗核抗体、P-ANCA, C-ANCA, その他特異自己抗体は陰性で補体価も正常であった。胸部レントゲンと心電図にも異常は認められなかった。

入院後経過：頭部CTおよび頭部MRIでは微小な梗塞巣を含め異常を認めず、MRAでは左内頸動脈のサイフォン上部の狭窄が疑われたが、両側の椎骨動脈は描出されていた。頸動脈超音波検査では右椎骨動脈の逆流が認められた。DSAによる大動脈弓造影では腕頭動脈の起始部に90%の狭窄を認めた(図1A)。左内頸動脈造影では左内頸動脈サイフォンC2部に70%狭窄を認めたが、左中大脳動脈末梢枝前半部の描出は

良好であった。しかし同動脈末梢枝後半部である中心動脈末梢部、頭頂、角回、後側頭の各動脈領域は描出されなかった(図1B)。左椎骨動脈造影では左中大脳動脈末梢枝後半部領域の動脈は左後大脳動脈からの側副血行により淡く造影され(図1C)、さらに右椎骨動脈は両椎骨動脈合流部を経由して逆行性に造影されSSPの存在が確認された(図1D)。以上の脳循環動態から本例の左大脳半球TIAの原因としてSSPの関与が大きいと考えられた。治療としてSSP解消を目的に腕頭動脈狭窄部に対し血管内手術（経皮的血管形成術、ステント留置術）を実施し(図2A)、腕頭動脈の血流回復による右椎骨動脈の順行性描出およびSSPの消失を確認した。以後1.5年経過した現在まで左大脳半球に由来するTIAの再発は一度もみられておらず、最近

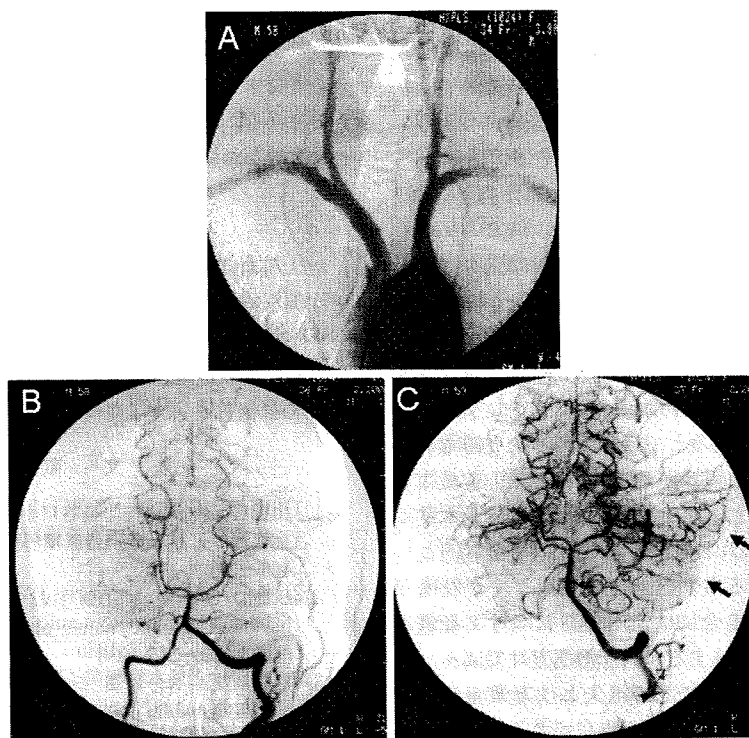


図2 血管形成術施行後の評価

A 大動脈弓造影（血管内手術直後）：腕頭動脈狭窄が解消し、右椎骨動脈が順行性描出される。B. 左椎骨動脈造影（血管内手術前，タウ像，動脈相中期）：SSP が存在するため後方循環の描出は全体的に弱く，この循環相では左中大脳動脈領域への側副血行は不明瞭である。C. 左椎骨動脈造影（血管内手術1.5年後，タウ像，動脈相中期）：SSP は消失し，後方循環の描出は正常化している。図Bと同一循環相であるが左中大脳動脈領域の血管が明瞭に描出されている（矢印）。

施行された左椎骨動脈造影では SSP の消失と後方循環の血流増加に加え，左中大脳動脈末梢枝後半部領域への側副血行が明らかに増加していることが確認された（図2C）。

### 考 察

SSS は鎖骨下動脈の高度狭窄または閉塞によって，対側の椎骨動脈から患側の椎骨動脈に逆流を来し，これによって脳虚血症状を呈する疾患である。診断は本例のように脳血管撮影で鎖骨下動脈の狭窄・閉塞の確認し，さらに対側の椎骨動脈造影にて患側椎骨動脈への逆流が認められれば確定診断となる。患側椎骨動脈逆流の確認は頸動脈超音波検査でも可能であり非侵襲的で有用である。MRA，CT 血管撮影は血管の形態異常を確認する上で有用であるが，逆流の速度や方向

の診断はできず，これらの検査を使い分ける必要がある。椎骨動脈の逆流現象のみで症候を認めないものを SSP と呼び区別されるが，SSP が存在すれば SSS が必発するわけではない<sup>2)3)</sup>。超音波検査を用いた検討では SSP を診断した症例の 6 割，あるいはそれ以上は無症状であったと報告されており<sup>4)5)</sup>，また脳血管撮影を基にした検討では鎖骨下動脈の 30% 以上の狭窄・閉塞が認めた症例のうち鎖骨下動脈逆流が証明されたものは 15% で，その内の 8 割以上の症例が鎖骨下動脈狭窄・閉塞以外に他の血管の閉塞性病変を合併していたことが報告されている<sup>6)</sup>。

本例では血圧左右差，右橈骨動脈触知不能，右鎖骨上窩血管雑音等の身体所見と頸動脈エコーの所見から腕頭動脈狭窄の存在は推測できた。しかし再発する一過性の右上下肢運動感覚障害と構音障害は左大脳半球

に起因する TIA 症状と考えられたことから腕頭動脈狭窄に複合する血管障害の存在が疑われた。DSA による血管撮影において本例では高度の腕頭動脈狭窄による SSP が認められたが、さらに左内頸動脈サイフォン C2 部での狭窄および左中大脳動脈後半部末梢枝領域の灌流低下が認められ、その領域への血流は後大脳動脈からの側副血行により補われていた。以上より本例の左大脳半球 TIA の原因として、左内頸動脈狭窄部由来の微小塞栓による虚血機序を否定することは出来なかったが、脳 MRI 上、左大脳半球に微小梗塞を含め異常を全く認めない点、右半身運動感覚障害と構音障害が左中大脳動脈末梢枝後半部領域の症状として大きく矛盾しない点を考慮すると、後大脳動脈から側副血行で灌流されていた同領域が SSP 増強により灌流低下を来したという血行力学的な機序を優先すべきと考えられた。そこで、われわれはまず SSP 改善を目的として腕頭動脈に対する血管内手術を選択し、その後も TIA 再発を認める場合には左内頸動脈に対する頭蓋内外血管吻合術を実施するという治療方針で臨んだ。血管内手術施行により SSP の消失と後方循環血流量の改善を得た後、1.5 年経過した現在に至るまで同発作の再発はなく、さらに最近の脳血管撮影において中大脳動脈末梢枝後半部領域での後方循環からの側副血行の増加も確認された。以上のことから本例は左内頸動脈系の多発閉塞性病変の合併を原因とし、SSP の進行により左中大脳動脈領域の TIA を起こすという特異な発症形態を示した SSS と診断した。

鎖骨下動脈狭窄症と複合する閉塞性血管病変を有する症例において、鎖骨下動脈狭窄に対する治療により SSP をなくすことで脳内の血行動態を回復させることが期待できる<sup>7)</sup>。SSS は稀とされているが、無症候性に SSP を有する症例は多数潜在している可能性がある。TIA と診断される症例においても頸部の血管雑音

や上肢の血圧左右差、橈骨動脈触知不良等から鎖骨下動脈狭窄の存在が疑えば、超音波検査にて SSP の有無を確認すべきである。そのような症例には本例のような特異な SSS の存在を念頭に置き詳細な脳循環動態の検討と適切な治療方針の決定が重要と考えられた。

#### まとめ

中大脳動脈の TIA で発症した特異な SSS の 57 歳男性例を経験した。本例では腕頭動脈狭窄に起因する SSP が後大脳動脈から側副血行により補われていた左中大脳動脈後半部領域の血流低下を助長したことが TIA の原因になったと考えられた。

#### 文 献

- 1) 山徳雅人, 白石 眞, 長谷川泰弘: 鎖骨下動脈盗血症候群. 日本臨床別冊循環器症候群 III, 2008, pp 466—469
- 2) Bornstein NM, Norris JW: Subclavian steal: a harmless haemodynamic phenomenon? Lancet 9 (8502): 303—305, 1986
- 3) 脇田政之, 木村和美: Subclavian steal syndrome, subclavian steal phenomenon. 別冊日本臨床 26 (神経症候群), 1999, pp 376—379
- 4) Hennerici M, Klemm C, Rautenberg W: The subclavian steal phenomenon: a common vascular disorder with rare neurologic deficits. Neurology 38: 669—673, 1988
- 5) Berni A, Tromba L, Cavaola S, et al: Classification of the subclavian steal syndrome with transcranial Doppler. J Cardiovasc Surg 38: 141—145, 1997
- 6) Fields WS, Lemak NA: Joint Study of extracranial arterial occlusion. VII. Subclavian steal—a review of 168 cases. JAMA 222: 1139—1143, 1972
- 7) 藤本憲太, 川口正一郎, 榑 寿右ら: Subclavian steal syndrome と内頸動脈閉塞の併発例に対する color Doppler flow imaging study. 脳卒中の外科 32: 204—207, 2004

Abstract

**A case of subclavian steal syndrome presenting with transient ischemic attack of the middle cerebral artery territory**

Kiichi Unoda, M.D.<sup>1)</sup>, Hideto Nakajima, M.D.<sup>1)</sup>, Takumi Ito, M.D.<sup>1)</sup>,  
Kazunori Miyamoto, M.D.<sup>2)</sup>, Yoshinari Okumura, M.D.<sup>2)</sup> and Katsutoshi Takayama, M.D.<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Internal Medicine, Seikeikai Hospital

<sup>2)</sup>Department of Neurosurgery, Seikeikai Hospital

<sup>3)</sup>Department of Interventional Neuroradiology, Ishinkai Yao General Hospital

We report here the case of a 57-year-old man with subclavian steal syndrome who demonstrated transient ischemic attack of the right middle cerebral artery. The patient had a history of transient dysarthria and right hemiplegia. The blood pressure in his left arm was 126/72mmHg, whereas that in his right arm was very low (70/52mmHg) and pulsation of the right radial artery was undetectable. Angiography revealed 90% stenosis of the brachiocephalic artery and reversed flow of the right vertebral artery. Also, 70% stenosis of the left internal carotid artery was observed, and collateral circulation to the posterior part of the left middle cerebral artery was noted from the left posterior cerebral artery. After undergoing angioplasty using a balloon-expanded stent, the patient showed no ischemic attack. In this case, the transient ischemic attack of the left middle cerebral artery territory was probably the result of concurrence of subclavian steal phenomenon from the severe stenosis of the brachiocephalic artery and left carotid artery stenosis.

(Jpn J Stroke 31: 163—167, 2009)

## 症 例

## 糖尿病，慢性腎不全に合併した深部脳静脈血栓症の 1 例\*

宇野田喜一 中嶋秀人  
伊藤 巧 北岡治子\*\*

**はじめに** 深部脳静脈血栓症は脳の静脈閉塞性疾患の 1 型であるが，上矢状洞や横静脈洞などの洞静脈血栓症に比べてまれである。また，症状は頭痛，嘔吐，意識障害といった非特異的な症状で発症することが多いために臨床的に診断することが困難なことが多い<sup>1,2)</sup>。今回われわれは糖尿病と慢性腎不全の経過中に発症した深部脳静脈血栓症の 1 例を経験し，特徴的な MRI 所見について報告する。

## 症 例

**症 例：**62 歳，男性。

**主 訴：**意識障害。

**家族歴：**特記事項なし。

**既往歴：**49 歳から糖尿病にて通院加療中であり，60 歳より糖尿病性腎症による慢性腎不全のため人工透析導入し，以後週 3 回で維持透析を行っていた。61 歳時には糖尿病性足壊疽の治療を受けインスリン治療を行っていた。

**現病歴：**インスリン治療導入後，食事管理が十分ではなく，2006 年春から体重増加がみられ人工透析時の除水量が増加傾向にあった。2006 年 8 月上旬，発熱，頸部痛，腹痛を自覚し当院外来受診し，採血にて炎症反応を認めたため精査加療目的に入院。頭部 CT，頸椎 MRI，腹部 CT 等施行するも異常を認めず，抗生物質投与により症状，炎症反応ともに改善した。同年 9 月某日昼より倦怠

感自覚あり，同日，家族が小刻み歩行に気づいた。翌日朝より意識レベルが低下し傾眠傾向となった。

**入院時現症：**体温 36.2℃，血圧 110/60 mmHg，脈拍 84 回/min。胸部聴診，腹部所見に異常を認めず。神経学的所見では意識レベルは JCS 30。項部硬直は陰性。呼びかけに目を覚まして簡単な返答はできたが，傾眠傾向であった。対光反射正常，瞳孔不同なし。眼球運動正常で眼振認めず。運動系では明らかな運動麻痺認めず，深部腱反射は低下，アキレス腱反射は消失し病的反射は陰性であった。

**検査所見：**一般血液所見ではトランスアミナーゼ上昇なく，電解質は Na 130 mEq/l，K 4.3 mEq/l と正常範囲で，HbA<sub>1c</sub> は 9.1 と高値であった。ヘモグロビンが 12.3 g/dl と入院前の 10.2 g/dl に比べて高値で，人工透析は週 3 日で継続していたが BUN 62 mg/dl，クレアチニン 9.6 mg/dl と入院前に比して高い傾向にあり脱水傾向にあると考えられた。アンモニア，鉄，銅，亜鉛は正常。ビタミン B<sub>1</sub>，乳酸，ビルビン酸は正常範囲で抗核抗体や抗カルジオリピン抗体を含めた各種自己抗体は陰性であった。小刻み歩行が出現した 9 月某日の頭部 CT ではガレン静脈と内大脳静脈部位の高吸収を認め，意識障害が出現した翌日の CT では両側被殻，淡蒼球に低吸収域を認めた (Fig. 1)。また，頭部 MRI では両側淡蒼球と被殻に T1 強調画像にて低信号，T2 強調画像にて高信号，拡散強調画像にて高信号を呈する左右対称性の病変を認めた (Fig. 1)。出血所見は認められず虚血性変化，および高度の浮腫性変化が考えられた。

\* Deep Cerebral Venous Thrombosis in a Patient with Diabetes Mellitus and Chronic Renal Failure.

要旨は第 86 回日本神経学会近畿地方会で発表した。

\*\* K. Unoda, H. Nakajima (部長), T. Ito, H. Kitaoka (院長)：清恵会病院内科 (〒590-0024 大阪府堺市堺区向陵中町 4-2-10)。

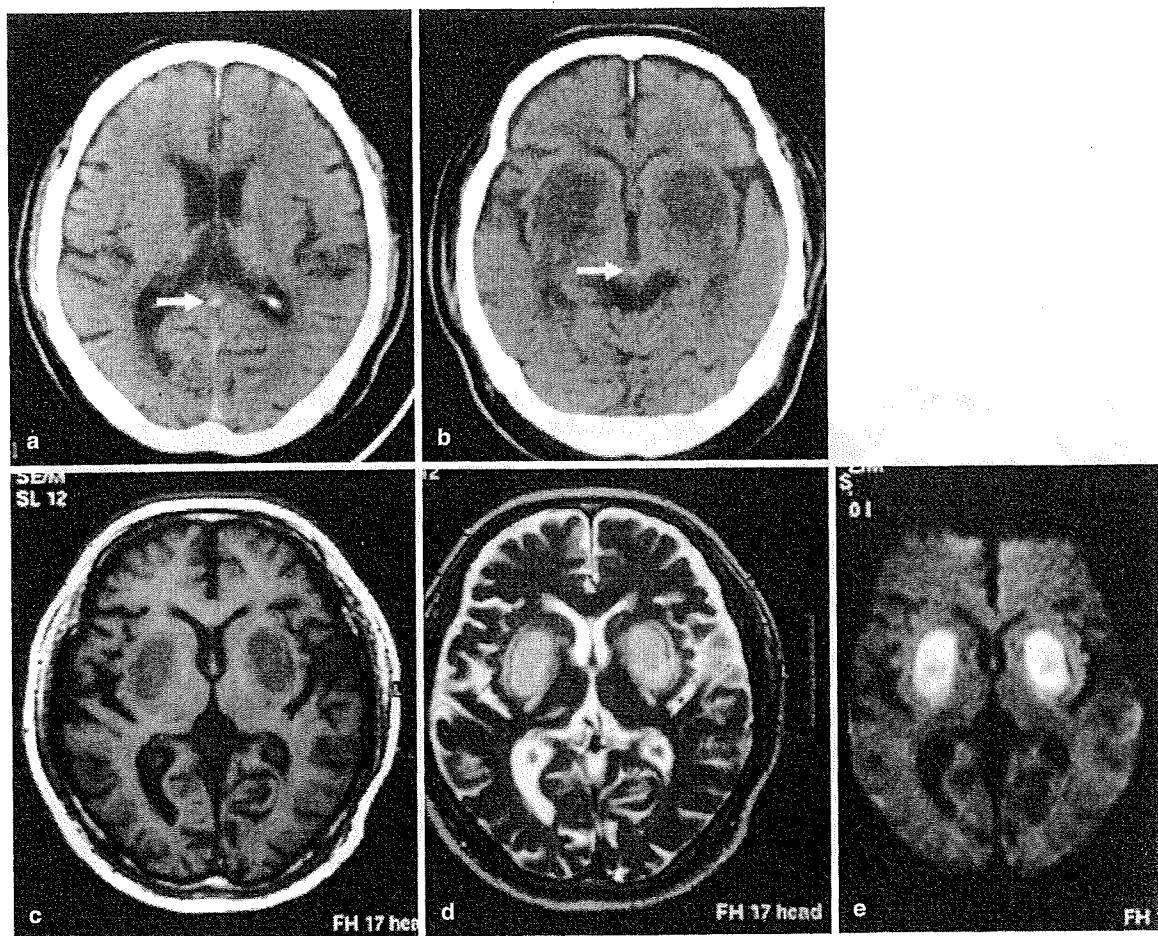


Fig. 1. 頭部 CT

小刻み歩行出現時(a), 翌日意識障害出現時(b)と意識障害出現時のMRI(T1強調画像(c), T2強調画像(d), 拡散強調画像(e)). CTではガレン静脈と内大脳静脈部位の高吸収と(矢印), 両側被殻, 淡蒼球の低吸収域を認めた. MRIでは両側基底核にT1強調画像にて低信号, T2強調画像にて高信号, 拡散強調画像にて高信号を呈する左右対称性の病変を認めた.

**臨床経過:** 糖尿病, 慢性腎不全にて人工透析中に左右対称性の画像病変をきたしたことから代謝性異常による脳症の可能性が考えられた. 電解質異常, 金属, 微量元素の代謝異常によるもの, ウェルニッケ脳症などビタミン欠乏症, ミトコンドリア異常症は血液検査からはいずれも否定され, また, 一酸化炭素や薬物などによる中毒も除外された. 左右対称性の脳病変より動脈系血管障害は否定的だが, MRI上は質的に虚血性病変と考えられたため, 静脈閉塞の有無を確認するためMRIに

よる静脈撮影(MR venography: MRV)を施行した. MRVでは上矢状静脈洞, 横静脈洞, 直静脈洞は描出されているが, 下矢状静脈洞が描出されておらず, 下矢状静脈洞と内大脳静脈が合流したガレン静脈と呼ばれる部位に血管陰影の途絶が認められた(Fig. 2). 本例ではガレン静脈の血栓性閉塞により内大脳静脈の還流障害をきたして両側の被殻, 淡蒼球の虚血性病変をきたしたと考えられた.

治療として heparin, glycerin 投与を行い, 意識レベルは緩徐に改善した. 意識回復後, 明らかな



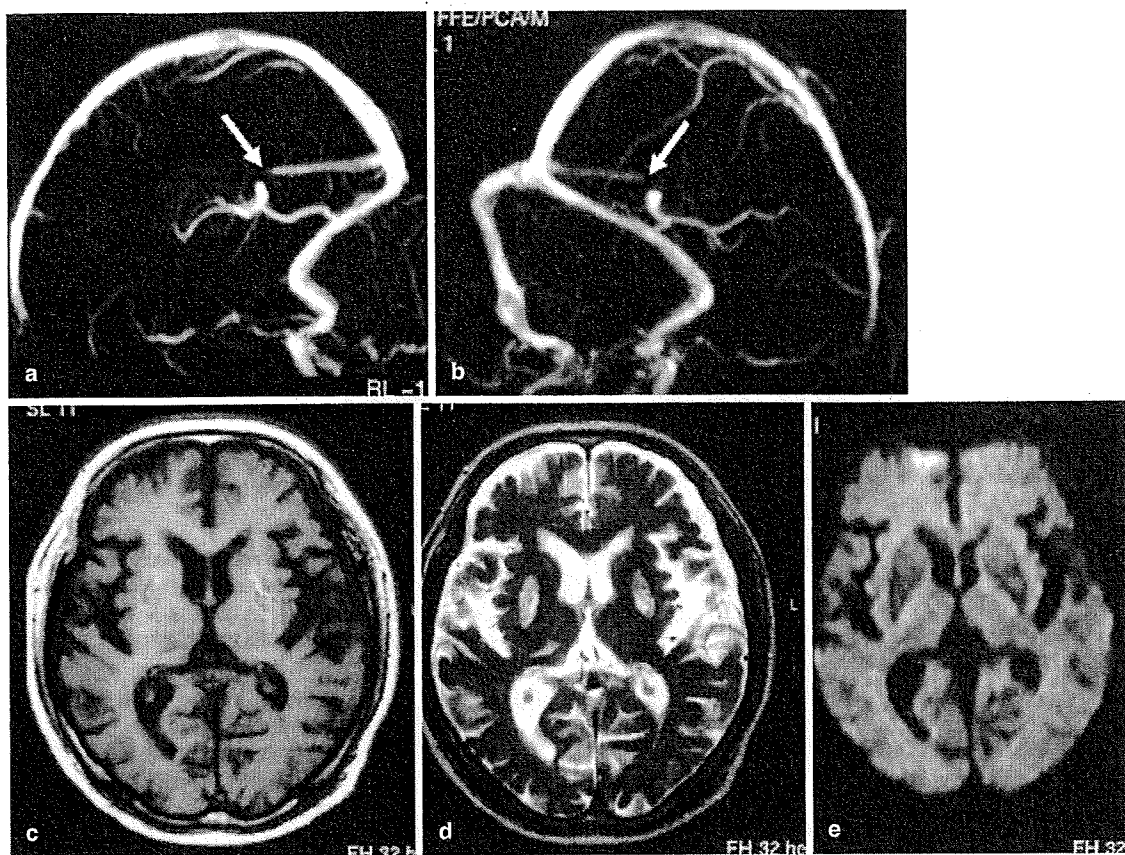


Fig. 2. MRV と発症 1ヵ月半後の MRI

MRV(a, b)ではガレン静脈での血管陰影途絶を認めた(矢印)。発症 1ヵ月半後、病変は縮小して T1 強調画像にて一部高信号を呈し、拡散強調画像の高信号も消失した(c~e)。

麻痺はないが、バランス障害が残ったためリハビリ目的にて転院となった。発症 1ヵ月半後の MRI で病変は縮小して拡散強調画像の高信号も消失したが(Fig. 2)、T1 強調画像にて一部高信号を呈した。出血性病変では急性期に血液中のヘモグロビンが酸素ヘモグロビンから還元ヘモグロビンになるため T1 強調画像で軽度低信号、T2 強調画像で高度低信号に変化し、さらに亜急性期から慢性期にはメトヘモグロビンに代謝され T1 強調画像、T2 強調画像とも著明な高信号となることから、本例では初回の MRI 撮影後に破綻性の出血をきたしたと考えられた。

## 考 察

脳の静脈閉塞、静脈洞血栓症の頻度は脳血管障害の 10% あるいは 5% 以下とされ、その中でも直静脈洞、ガレン静脈、内大脳静脈の閉塞により生じる深部静脈血栓症はまれである。深部脳静脈血栓症は静脈の閉塞により静脈圧上昇をきたして毛細血管の破綻が起こり、細胞外水分が増加して生じる血管性浮腫(vasogenic edema)が本態と考えられている。進行すると細胞の損傷および細胞膜のポンプ機能の消失に基づく細胞傷害性浮腫(cytotoxic edema)、破綻性出血をきたして重篤な状態に陥る。

頭痛、嘔吐、意識障害、発熱、痙攣などの症状

で発症することが多いが、その他に特異的な臨床所見がなく、また急速に進行して致死적인になることも少なくないため、症状や経過から診断するのが困難である<sup>1,2)</sup>。発症年齢は幅広く、10代から40歳代の若年女性の報告では出産後の産褥期の発症例や、エストロゲン製剤使用が原因、誘因となった症例も報告されている<sup>3)</sup>。また抗リン脂質抗体症候群との関連の報告例もあるが<sup>4)</sup>、原因が明らかでない場合も多い。本例では13年来の糖尿病があり糖尿病性腎症により2年前から人工透析が導入されていた。また足壊疽の既往もあり全身に高度の閉塞性血管病変が存在すると推測された。深部脳静脈血栓症の発症時、急激な電解質やBUNの変動はなかったものの、入院前後に比べてヘモグロビン、BUN、クレアチニン値が高い傾向にあり、脱水、循環血液量の減少が発症に関与した可能性が考えられた。

脳の静脈閉塞の診断には脳血管撮影が確実な検査手段であるが、近年、CTやMRIによる画像所見の特徴が報告されている。本疾患のCT所見として直静脈洞、ガレン静脈、内大脳静脈内の血栓と考えられる高吸収域部位と両側基底核および視床のびまん性浮腫を示唆する低吸収域があげられる<sup>4)</sup>。MRI所見はさらに特徴的であり、T2強調画像・FLAIR画像にて両側基底核から視床にかけて広範な高信号を認める<sup>4,5)</sup>。拡散強調画像では本疾患の本態であるvasogenic edemaを反映して正

常から軽度高信号を呈するとされるが<sup>5)</sup>、本例のように出血やcytotoxic edemaを伴うと高信号を呈する<sup>6,7)</sup>。本例ではMRVが静脈閉塞の診断に有用であり、本疾患の診断には脳血管撮影を行わなくともMRIによる病変部位と質的診断、さらにMRVの所見により十分診断が可能であると考えられた。

**おわりに** 糖尿病、慢性腎不全(人工透析)に合併した深部脳静脈血栓症の62歳男性例を経験した。ガレン静脈閉塞により両側被殻、淡蒼球の虚血性病変を生じ、その診断にMRVが有用であった。

## 文 献

- 1) Haley EC Jr et al : Deep cerebral venous thrombosis : clinical, neuroradiological, and neuropsychological correlates. Arch Neurol 46 : 337, 1989
- 2) 羽生修治ほか : 深部脳静脈血栓症の若年女性例 : 経時的画像および剖検所見. 臨神経 38 : 816, 1998
- 3) 畑 大ほか : 出産後、痙攣発作で発症した脳深部静脈血栓症の1例. 脳神経 55 : 629, 2003
- 4) 石原健司ほか : 大脳深部静脈・静脈洞血栓症を呈した抗カルジオリビン抗体陽性例. 脳神経 55 : 71, 2003
- 5) 本田 優ほか : 深部脳静脈血栓症の3例. 脳神経 58 : 689, 2004
- 6) Forbes KP et al : Evidence for cytotoxic edema in the pathogenesis of cerebral venous infarction. AJNR Am J Neuroradiol 22 : 450, 2001
- 7) Lövgren KO et al : Diffusion-weighted MR in cerebral venous thrombosis. Cerebrovasc Dis 11 : 169, 2001

\*

\*

\*

基礎研究の新たな方向性を解く48

# 疾患解明 Overview

## 単純ヘルペス脳炎 —発症病態と診断・治療

亀井 聡

### 疾患の概要

単純ヘルペス脳炎 (herpes simplex virus encephalitis: HSVE) は、散発性脳炎のなかで最も多くみられる疾患で、わが国における年間の発症頻度は $355 \pm 103$ 例であり、対人口100万あたり $2.9 \pm 0.8$ 例である<sup>1)</sup>。本症の死亡率は、従来60～70%ときわめて重篤な疾患あったが、アシクロビルの開発により19～28%と減少した。しかし、高度後遺症を含めた転帰不良率は約3～5割と未だ高く、社会生活への復帰率も約半数である。この現状から、さらなる改善をめざした治療指針が必要である。近年、われわれは本症の転帰影響要因を多変量解析にて分析し、急性期の副腎皮質ステロイド薬（ステロイド）の併用が転帰のうえから有用であることを明らかにした<sup>2)</sup>。現在、ステロイドの有効性の多施設二重盲検による有効性の確認と、ステロイドの有効性の機序の解明が進行中である。

### はじめに

単純ヘルペス脳炎 (HSVE) は通常、急性発症で発熱・頭痛・精神症状などを呈し意識障害を伴う。劇症経過であれば数時間で深昏睡に陥る。脳は他の諸臓器と異なりきわめて再生能力が乏しい臓器であるので、臨床的には時間単位による早期診断と早期治療がきわめて重要となる。したがって、本症は神経内科の緊急事態 (neurological emergency) の1つとして位置付けられている。本症の臨床所見の概要としては、発熱・意識障害など脳炎に合致する所見に、髄液検査でリンパ球優位の細胞増加、タンパク質濃度の増加を認め、脳のMRIにより側頭葉底部から辺縁系を中心に病巣を確認し、脳波における周期性一側性てんかん型放電など比較的特徴的な所見が認められることなどにより、臨床的に本症を疑う。この本症を疑った段階にて、第一選択薬であるアシクロビルの投与を直ちに開始する。病因確定診断は、髄液PCRにより単純ヘルペスウイル

ス (HSV)-DNA の同定やウイルスの抗体診断で行う。本稿では、本症の病態・臨床について最近の動向を示し、これが基礎研究への新たな方向性の解明の一助となれば幸いである。

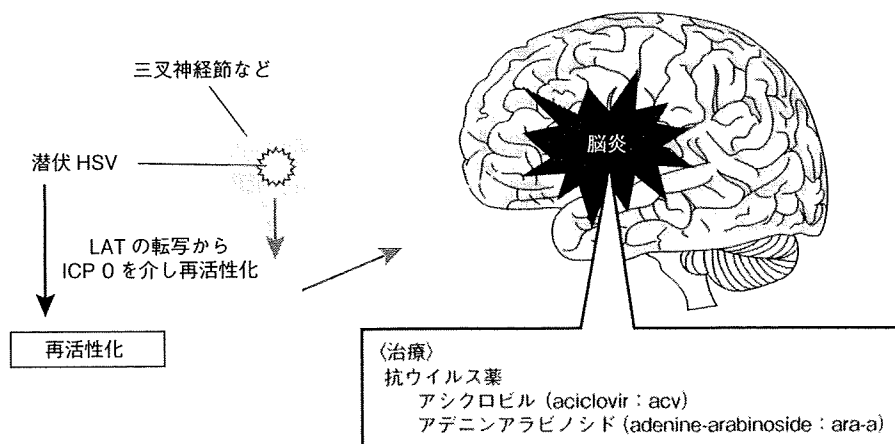
### ウイルスと発症病態

HSVは比較的大きなDNAウイルスで、構造は外側からエンベロープ、テグメント、カプシド、そして中心のコアからなる。エンベロープには糖タンパク質が表出しており、宿主免疫から認識される抗原や細胞レセプターに対するリガンドとして作用する。現在開発されているHSVワクチンはエンベロープの糖タンパク質を標的としている。HSVを含むヘルペスウイルスの特徴として、神経細胞に潜伏感染することがあげられる。粘膜・皮膚に初感染後、神経行性に伝播し、神経節などの神経細胞に潜伏感染するが、ときに回帰発症する。本症成人例の発症病態 (概念図) は、この回帰発症において三叉神経節などに潜伏感染していたウイ

Herpes simplex virus encephalitis

Satoshi Kamei: Division of Neurology, Department of Medicine, Nihon University School of Medicine (日本大学医学部内科系神経内科学分野)

## ●概念図● 本症成人例の発症病態



LAT : latency associated transcripts (潜伏関連転写産物), ICP0 : infected cell polypeptide 0,  
HSV : herpes simplex virus (単純ヘルペスウイルス)

ルスが再活性化し、上行し脳炎を発症する。この潜伏感染、つまり免疫回避の機序は未だ十分に明らかでない。10年以上前に潜伏関連転写産物 (latency associated transcripts : LAT) の存在が明らかにされ、当初はこれが潜伏感染の成立に関与すると考えられたが、現在ではむしろ再活性化に関連するとされている。現在では、潜伏HSVがLATの転写から、増殖感染で発現する前初期遺伝子、ICP0 (infected cell polypeptide) を介し再活性化し、上行性に脳にいき脳炎を発症すると考えられている<sup>3)</sup>。つまり、臨床では、脳障害を呈した状況に対し治療を行い、現在、本症に使用できる抗ウイルス薬として、アシクロビルとアデニンアラビノシド (adenine-arabinnoside : ara-a) がある。

### 本症の診断

最近、日本神経感染症学会から単純ヘルペス脳炎の診療ガイドライン<sup>4)</sup>が公表されている。診断基準の骨子は、①急性 (時に亜急性) 脳炎を示唆する症状・症候を呈する、②神経学的検査所見としてCT、MRIによる神経放射線学的所見、脳波、髄液所見および③ウイルス学的検査所見としてPCR、抗体測定、ウイルス

分離からなっている。そして、上記の①、②から単純ヘルペス脳炎を疑う症例を「疑い例」、③のウイルス学的に確定診断された症例を「確定例」としている。

本症の典型例では発熱、頭痛、精神症状、意識障害、痙攣などを認め、急性、時に亜急性の脳炎像を示す。しかし、軽症や非定型例も知られており、その頻度は16～25%である。また、免疫不全状態の宿主でも、非定型的な経過・症候を呈す。

神経放射線学的所見にて、通常、側頭葉・前頭葉などに病巣を検出する。頭部CTでは局在性異常を約50～80%の症例で認め、頭部MRIでは通常前述の部位に異常信号域をCTより早期より検出する。脳波は発症早期からほぼ全例で異常を認め、巢性異常は約8割、比較的特徴的とされる周期性一側てんかん型放電は30%の症例で認める。

髄液は通常、圧上昇、リンパ球優位の細胞増多、軽度から中等度のタンパク質濃度の上昇を認め、糖濃度は正常であり、赤血球やキサントクロミーを認める場合もある。しかし、稀には、細胞増多を認めない症例、タンパク質濃度が正常の症例、糖濃度が低値を呈する症例もあり留意する。